بسم الله الرحمن الرحيم

*①

"لأنه القادر ان يفعل فوق كل شئ أكثر جداً مما نطلب أو نفتكر"

RHEUMATOID ARTARITIS

س و ٥.

Clinical
Lec. 10
Dr/lamiaa

* دى آخر محاضرة لد/ لمياء و المحاضرة قبل الاخيرة فى ال clinical ، فاضلنا واحدة بس لد/ أسامة وتبقى خلصنا رحلة ال clinical معاكم ..

* مش عايزة اقولكم انا المحاضرة كبيرة.. بس انتم عارفين محاضرات د/لمياء بتبقى عاملة ازاى .. فاكرين ال stroke ؟؟ ـــ معلش ، كلنا لها ...

* على فكرة هى دى المحاضرة اللى نزلتلها يوم العيد (☹) ، تخيلوا كنت مبسوطة اد ايه ... يلا ما علينا ... تعالوا نبتدى علشان يدوب نلحق نخلصها قبل الامتحان ... hehe ...

* لو مزنوقين أوى ومش هتلحقوا تذاكروها كلها .. حاولوا تلقطوا منها شوية topics كده .. الحاجات المهمة زى مثلاً ال pathophysiology .. اعرفوا فكرة عامة عنه وال treatment .. مهمة جداً جداً جداً ...

1 Definition :

Rheumatoid arthritis (RA) is a complex systemic inflammatory condition, manifesting initially as : symmetric swollen & tender joints of the hands &/or feet.

* خلوا بالكم من كلمة symmetric دى ، علشان دى من الحاجات اللى بتفرقه بيها عن الـ Osteoarthritis اللى ممكن ييجى مثلاً فى الايد الشمال بس لكن الـ RA لازم ييجى فى الـ متناظر joints اللى زى بعض ، يعنى لو جه فى الايد الشمال ، لازم هلاقيه كمان فى الايد اليمين ...

* Some patients may experience mild articular diseases whereas, others may present with aggressive disease &/or extraarticular manifestions.

* يعنى بيظهر عن ناس مختلف فى الـ severity عن ناس تانية ، ده غير انه ممكن يكون معاه extraarticular manifestations ، يعنى يحصل مشاكل بعيدة عن العظم والمفاصل ، فى اماكن تانية ، وهنعرف فين كمان شوية ...

* The systemic inflammation of RA leads to : - joint destruction
- disability
& Premature death.

* المرض ده بيدمر المفاصل خالص وبيعمل تشوهات فيها صعبة أوى ...

تعالوا نشوف الـ Risk factors ...

2 Risk factors:

1. Gender: females are at higher risk than males (3 : 1)
2. Age: increase by increasing age → the peak onset is at 35 to 50 years of age.
3. Current tobacco smoking:

there is a relation between tobacco use & RA disease severity → where tobacco users have an increased risk of pulmonary manifestations of RA.

4. Family History of RA:

People having the major Histocompatibility complex class II human leukocyte antigens (HLA) → specially HLA-DR1 & HLA-DR4 → are at ↑ risk for RA.
(HLA → is a molecule associated with presentation of antigens to T lymphocytes)

* طبعاً مش فاهمين حاجة ... بصوا ، عدوا النقطة دي دلوقتي علشان هنشرحها بالتفصيل الممل أوي في ال pathophysiology .. مش عايزة اطوّل عليكم دلوقتي ونرجع نشرحها تاني ...

5. Potential environmental exposure

6. Oral Contraceptives use & high ingestion of Vit. D & Tea:

→ are associated with a decreased risk of RA

3] Course of RA :

يعني المرض بيجي شكله عامل ازاي .. هل بيجي مرة واحدة ولا بيتطور بالراحة

يعني (progressive) ولا بيجي على مراحل (polycyclic) وكل مرحلة ليها مواصفاتها ...

① Polycyclic pts (~70% of pts)	② Monocyclic pts (~20%)	③ Progressive pts (~10%)
1. Initially, mild intermittent symptoms that resolve over weeks or monthes. 2. Part symptom free. 3. Then experience more severe symptoms. • دي بتعدي على مراحل : الاول mild symptoms وتروح خلال اسابيع او شهور وبعدين فترة مفيهاش symptoms وبعدين تيجي more severe symptoms.	* Sudden onset of symptoms followed by prolonged clinical remission. • هنا مرحلة واحدة تيجي الـ symptoms مرة واحدة ...	* Progressive uninterrupted disease (evolves over few months) * The Rate of disease progression can be rapid or slow. * هنا المرض بيتطور بالتدريج خلال شهور ... * It is divided further into :

- Subgroup that responds to aggressive therapy (يعني بيستجيب للعلاج)
- Subgroup that doesn't respond.

N.B :

Patients with aggressive disease (ie multiple joint involvement + RF (Rheumatoid Factor)) → these pts have > 70% probability of developing damage or erosions to joints (after 2 years of disease onset)

* وده طبيعي ، ان لو المرض جاي severe يبقى المريض هيتدهور بسرعة وهيحصل damage للـ joints بسرعة (خلال سنتين من بداية المرض).

[4] Pathophysiology :

يعني ازاى المرض بيتعامل .. ركزوا معايا أوى فى الجزء ده علشان ماتتوهوش ...

* الأول .. ايه المكان اللى بيبتدى فيه الـ reaction دى ؟؟
← فى الـ synovial fluid ← ده الـ fluid الموجود فى الـ joints والمسئول عن سهولة الحركة ... الـ inflammation بيبتدى فيه
وبيتكون نسيج جامد اسمه "Pannus" ده مش بيسمح بسهولة الحركة
وبعدين ممكن الـ infl. توصل للـ cartilage وبعدين للـ bones ..
وممكن تعمل osteoporosis ..

* The characteristics of a synovium affected by RA are :
(1) Presence of a thickened inflammed membrane lining → Called "Pannus".
(2) Developement of new blood vessels.
(3) Influx of inflammatory cells in the synovial fluid (Predominantly T-lymphocytes)

* هم معتقدين ان السبب بتاع الـ RA ← autoimmune يعنى الجسم بيهاجم نفسه ، ليه بالضبط ؟؟ مش عارفين.
بس اللى عارفينه ان أول وأهم infl. cells بتطلع ← هى الـ T-lymphocytes
وهى اللى بتسبب طلوع باقى الـ infl. cells زى الـ B-lymphocytes والـ cytokines.

* The pathogenesis of RA is driven by T-lymphocytes, but initial catalyst causing this response is unknown.

* The components of most significance are :
- T-lymphocytes.
- Cytokines
- B-lymphocytes.

تعالوا نشوف كل واحدة من دول دورها ايه فى الـ RA .. وزى ما قلنا اهم واحدة هى ← الـ T-lymphocytes ...

(1) T-Lymphocytes

• The activation & developement of T lymphocytes are important to maintain protection from infection without causing harm to the host.

(ده في حالات الـ infection العادية ← اللي معلومة وخلاص).

* In RA → activation of T-lymphocytes requires 2 signals:

(1st) →

Presentation of an antigen by antigen presenting cells (APCs) to the T-lymphocyte receptor.

(2nd) →

A ligand receptor complex (CD80/CD86) on APCs → binds to CD28 receptors on T-lymphocytes.

* ايه الكلام الظريف ده كله ← تعالوا نفهم الحكاية بالراحة خالص ..

• الاول ← احنا في جسمنا الطبيعي، لو اتعرضنا لأي infection ← فيبقى Ag للجسم، بيطلع ضدها immune cells ← بتاخد الـ Ag ده (بتبلعه) وبعدين الـ immune cells دي بتدمر بالـ Ag اللي جواها وكده يبقى الجسم اتخلص من الـ infection .. كل ده في الطبيعي ..

• لكن في الـ RA بقى .. الـ Ag بيدخل الجسم وبرده الـ immune cells بتبلعه، بس الفرق بقى، ان هنا الـ immune cells دي بتهرب من الـ destruction اللي مفروض يحصلها بعد ما تبلع الـ Ag .. فتفضل عايشة وتطلع الـ Ag على الـ surface بتاعها من بره .. وكده بنسميها Antigen Presenting cells .. كأنها شايلة الـ Ag على دماغها وماشية تهتف .. تفضل ماشية كده ما توصل للـ T-lymphocytes ويمسكوا في بعض عن طريق receptors، الـ receptors اللي على الـ APCs اسمها CD80/CD86 واللي على الـ T-lymphocytes اسمها CD28 (على فكرة CD يعني Cluster of Differentiation)

• كده وصلنا ان الـ T-lymphocytes والـ APCs مسكوا في بعض .. طب وبعدين؟!

ده هيشجع طلوع حاجات كتير بعد كده (inflammatory cascade) .. تعالوا نشوف
ايه اللى بيطلع ...

* Once a cell successfully passes through all stages → the inflammatory cascade is activated :
(1) Stimulation of the release of macrophages or monocytes → which cause release of inflammatory cytokines.
(2) Activates Osteoclasts.
(3) Activates the release of Matrix Metalloproteniases or enzymes responsible for the degradation of connective tissue.
(4) Stimulates B-lymphocytes & the production of Antibodies.

* وزى ما شفنا ان ال T-lymphocytes هي أول حاجة بتطلع .. وهي اللى بتشجع طلوع
كل حاجة بعد كده ...
* تانى حاجة بتطلع هي ... ←

(2) CYTOKINES

* احنا قلنا فوق ان ال T-lymphocytes هي اللى بتشجع طلوع ال cytokines ...

* Cytokines → are proteins secreted by cells that serve as intercellular mediators.

* There are 2 types of Cytokines:

Proinflammatory
* ex: Interleukin-1 (IL-1) ✓
Tumor necrosis factor α (TNF-α) ✓ (اول اتنين يهمونا)
IL-6 & IL-17

Antiinflammatory
* ex: IL-4, IL-10 &
IL-1 receptor antagonist

* found in high conc. in synovial fluid.
* Cause the activation of other cytokines & adhesion molecules responsible for attracting lymphocytes to site of inflammation.

* يعنى هى فعلاً زى ال cascade كده .. ال lymphocytes تشجع طلوع ال cytokines اللى بتشجع طلوع lymphocytes اكتر وهكذا ...

* Present in the synovium but conc is not high enough to overcome the effects of proinflammatory cytokines.

* يعنى النوعين من ال cytokines موجودين فى ال synovial fluid بس ال conc. بتاعت ال proinflammatory أعلى من ال anti-inflamm. ← وبالتالى لو اللى اشتغل هو ال proinflam. ، يبقى ال conc. بتاعت ال antiinf. مش هتكون كافية علشان تعاكس التأثير اللى إداه ال proinf. ... وبالتالى هيحصل inflammation ... وهو ده اللى بيحصل هنا فى ال RA ...

* على فكرة .. ال proinflamm. ← دول اللى بيشجعوا حدوث ال inflammation لكن ال antiinflammatory دول اللى بيعاكسوا ال inflammation وواضح من اسمهم ...

* ∴ In RA → There is an imbalance of proinflammatory & anti-inflammatory cytokines in the synovium → ∴ leads to inflammation & joint destruction.

فاضل آخر حاجة بتطلع فى ال RA وهى :

(3) B-lymphocytes

* They serve as antigen presenting cells to T-lymphocytes & produces proinflammatory cytokines & antibodies.

* طب ايه ال Abs اللى بتطلعها ال B-lymphocytes ؟؟
← بتطلع نوعين من ال Abs ...

* Antibodies of significance in RA are:

[1] Rheumatoid Factors (RF)

→ antibodies reactive with the Fc region of IgG

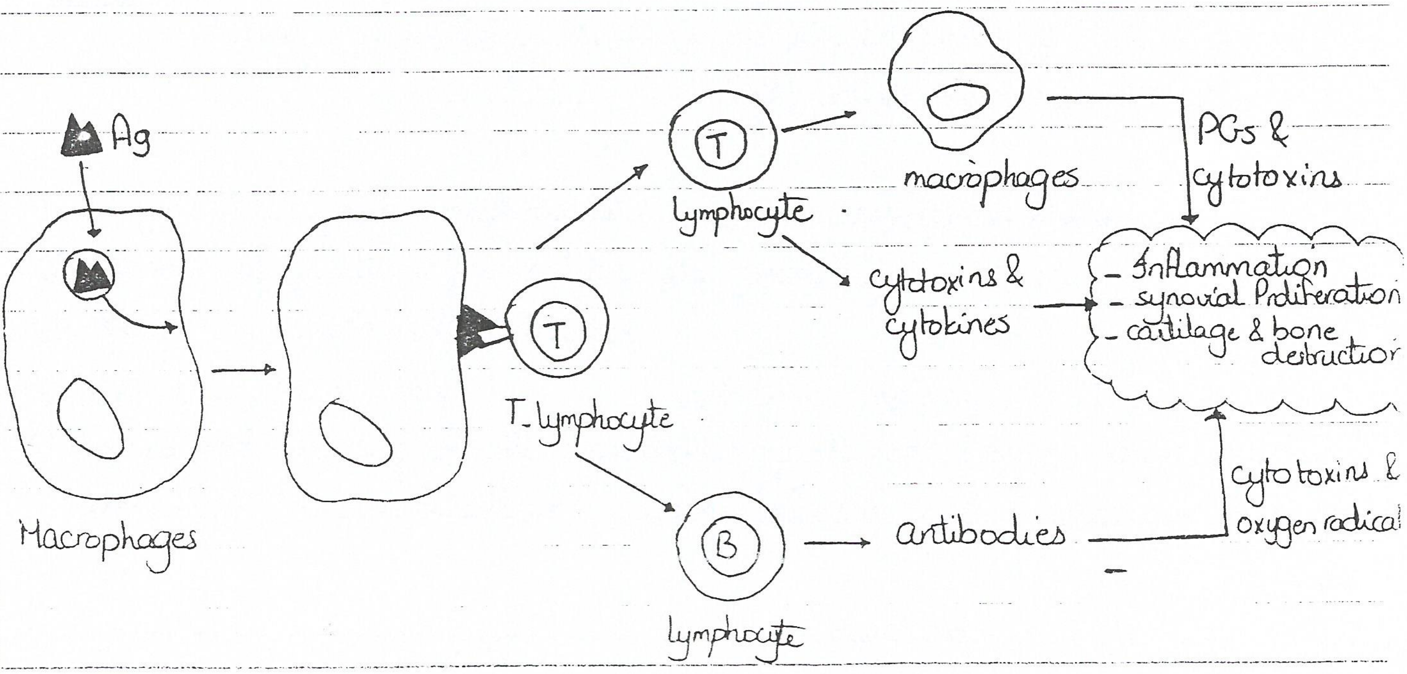
* RF are not present in all patients with RA.
* Their presence is indicative of:
  - disease severity
  - & likelihood of extraarticular manifestations →

هنعرفهم كمان شوية

[2] Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP)

* CCPs are produced early in the disease
* High levels are indicative of:
  - aggressive disease.
  - & a greater likelihood of poor outcomes.
* Monitoring anti-CCP antibodies may be useful to predict:
  - the severity of the disease
  - & match aggressive treatment.

* احنا كده خلصنا .. ف رسمة بس بتجمع كل ده ف مكان واحد ..


Ag
Macrophages
T-lymphocyte
T
Lymphocyte
macrophages
PGs &
cytotoxins
cytotoxins &
cytokines
- Inflammation
- synovial Proliferation
- cartilage & bone destruction
B
lymphocyte
antibodies
cytotoxins &
oxygen radicals

* كده خلصنا الـ pathophysiology بالتفصيل الممل جداً ... تعالوا نشوف دلوقتي الاعراض والحاجات اللى المريض بيحس بيها ...

5 Clinical Presentation (Signs & Symptoms):

* Generally, about 60% of patients develop symptoms gradually, over several weeks to months.
* Patients may present with systemic findings, joint findings or both.

* Non specific systemic symptoms may include:
  - Fatigue
  - Weakness
  - anorexia
  - diffuse musclosteletal pain.

* Patients complain of pain in involved joints & prolonged morning joint stiffness.

* يعنى اول ما يصحى الصبح ، ما يقدرش يحرك مفاصله لفترة معينة (غالباً ساعة او اكتر) ...

* Signs:

* هنفحص كل مفاصل الشخص ده ونشوف المرض منتشر ازاى في المفاصل دى .. هنلاقى الآتى :

① Symmetric joint involvement (يعنى الناحية اليمين وزيها الشمال)
② Signs of joint inflammation are present.
③ Range of motion (ROM) limited.
④ +/- low grade fever (ممكن الاقيها وممكن لا)
⑤ Involvement of any or all diarthoridal joints as: elbows, knees, shoulders, ankles, hips, temporomandibular, sternoclavicular joint & glenohumoral joints

* الاول ، ايه هى الـ darthroidal joints ؟؟ ← دى الـ joint اللى بيتقي بين عظمتين من

ناحية وعظمة واحدة من الناحية التانية .. زى الـ knee مثلاً (الركبة) ، دى رابطة ما بين الـ Femur من فوق والـ tibia & fibula من تحت ...

* الـ temporomandibular ← ده اللى فى الفك ، اللى بيحرك الفك السفلى ..
الـ sternoclavicular ← من اسمه كده ، ده بين الـ sternum والـ clavicle
الـ glenohumeral joint ← ده بين الـ humerous وآخر الـ scapula (اللى هى العظمة البارزة فى أول الظهر)

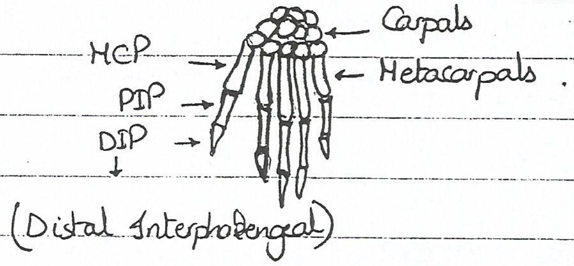
* كده الـ joints اللى فى الجسم عامة .. لو ركزنا بقى على مفاصل الايد والرجل ودول بيبقوا متأثرين جامد فى الـ RA .. هنلاقى الآتى :

⑥ MCP, PIP > MTP & wrist joints are involved frequently.

* ايه الحروف دى ؟!

- MCP = Meta Carpo phalengeal
PIP = Proximal Interphalengeal.
MTP = Meta tarso phalengeal.

* ودول أماكنهم فين ؟! هنتخيل ان دى ايد ... نفس التقسيمة دى موجودة فى الرجل بس هتبقى tarso يعنى MTP (Metatarsophalengeal) دى فى الرجل.



* هو بيقول بقى ان الايد هتشترك الاصابة فيها اكتر من الرجل وفى الايد ، بتيجى mainly فى الـ MCP & PIP لكن الـ DIP لأ ...

* هناخد دلوقت الـ extraarticular manifestation .. يعنى حاجات فى الجسم بعيدة عن المفاصل ...

* Extra-articular manifestations:

① Subcutaneous:

→ Nodules (mostly have RF+)

* بيبقى فيه كلاكيع تحت الجلد ، بتبقى باينة من بره ومميزة أوى لل RA .. وغالباً الناس اللى بيبقى عندها ال nodules دى .. بيكون عندها RF

② Occular:

- Keratoconjunctivitis sicca (dry eyes)
- Scleritis.

③ Pulmonary:

- Interstitial fibrosis
- Pulmonary nodules.
- Pleuritis
- Pleural effusions.

④ Vasculitis:

- Ischemic ulcers.
- Skin lesions.

⑤ Neurologic:

- Peripheral Neuropathy.

⑥ Hematologic:

- Anemia
- thrombocytosis.

⑦ Cardiac: āogs

- Pericarditis or Myocarditis.
- Conduction or valve defects.

⑧ Syndromes: (مهمة)

(1) Felty's syndrome:

- neutropenia
- hepatomegaly
- arthritis
- lymphadenopathy.
- thrombocytopenia
- Splenomegaly
- anemia

(2) Sjögren's syndrome:

- Keratoconjunctivitis sicca (dry eyes)
- Xerostomia (dry mouth)

(على فكرة ال S ← silent
يعني بتتنطق jogren's)

---

* كده خلصنا ال symptoms وخلصنا ال extra articular manifestations .. تعالوا نشوف لو المرض تطور زيادة .. هنشوف ايه على المريض في الحالة دي ؟!

* Progression of the disease:

- Progressive disease is characterized by irreversible joint deformities:
- احنا هنقول ٣ من ال deformities دي وحاولوا تتخيلوا معايا ...

(1) Ulnar deviation of the fingers.
(2) Swan neck deformity → hyperextension of the PIP & flexion of the DIP Joint
(3) Boutonnière deformities of the thumb → hyperextension of the DIP & flexion of the PIP Joint.

* انا حبيت اكتبهم ورا بعض .. تعالوا نشرح واحدة واحدة ..

* أول حاجة : Ulnar deviation of fingers

← يعني صوابع الشخص ده بتبقى مايلة ناحية الـ Ulna .. يعني .. لو فردت مثلاً ايدك الشمال لقدام .. هتلاقى صوابعك برده لقدام .. لكن مريض الـ RA ← هتلاقى صوابعه كلها رايحة لناحية الشمال (يعنى لبره كده).

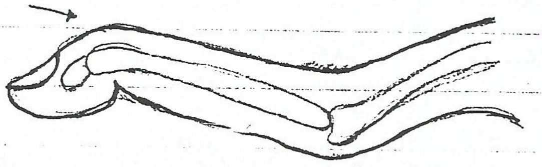
* تانى حاجة : Swan neck deformity of fingers.

← دى بتحصل فى كل الصوابع ماعدا الصباع الكبير (thumb)

← اللى بيحصل هو hyperextension فى الـ PIP (يعنى هتنزل لتحت) (ارجعوا لرسمة الايد لو مش فاكرين مكان الـ PIP)

و flexion للـ DIP joint يعنى بتطلع لفوق.

← يعنى شكل صوابعه هتبقى كده (لو بصلتها من الجنب).



← عرفتوا تتخيلوها ؟! ← المنظر ده صعب أوى يحصل فى شخص طبيعى ولو حاولتوا تعملوها مش هتعرفوا ...

* آخر حاجة : Boutonniere deformity of the thumb

← ده اللى بيحصل فى الـ thumb ← هنا بيحصل عكس اللى بيحصل فى باقى الصوابع ← يعنى hyperextension للـ DIP و flexion للـ PIP

← هنا بتلاقى صباعه الكبير ده متنى لجوه بزيادة ...

* يارب تكون الصورة كده وصلت ....

تعالوا ناخد دلوقتي ايه الـ lab tests اللي ممكن نعملها علشان الـ diagnosis ...

6 Lab. Tests :

(1) Rheumatoid Factor : (RF)

* Positive in about 75% of pts.

* Yet, not all pts é RA have (+ve) RF (-ve in 30% of pts)

* يعني انا ممكن الاقيها عند الـ RA pt وممكن ما الاقيهاش ، وممكن تكون موجوده عند ناس عندهم امراض تانية غير الـ RA ، الامراض اللي فيها immune cpx formation ده غير انها ممكن الاقيها عند ناس طبيعية .. يعني مايتفعش اعتمد عليه كده في الـ diagnosis .. علشان كده بيشوفوا الـ titre ...

- a RF titre of at least 1:160 → considered positive

  يعني عنده autoimmune disease بس برده مش شرط الـ RA ..

- Pts é RA usually have a titre of at least 1:320
- High titres (>1:512) early in the disease, are associated with more severe & progressive disease.

(2) Anti-CCP :

→ Positive.

(3) CRP (C. Reactive protein) :

→ Elevated (> 0.7 mg/dl)

(4) ESR (Erythrocyte Sedimentation Rate) :

→ Elevated

(>20 mm/hr for men &

>30 mm/hr for women)

(5) Complete Blood Count:

→ Slight elevation in WBC count with normal differentiation.

→ slight anemia & thrombocytosis.

(6) ANA (Antinuclear Antibody):

→ to rule out SLE (Systemic lupus Erythromatosis)

→ RA may be present.

* يعني انا بشوف ال ANA ← لو لقيتها ‎-ve‎ ← يبقى أكيد ده معنوش SLE وده برده autoimmune disease.

← لو لقيتها ‎+ve‎ ← يبقى ممكن يكون SLE أو RA ..

يبقى اقيس حاجة تانية تفرق لي بين الاتنين.

(7) Other diagnostic tests: "3"

ⓐ Synovial fluid analysis:

→ straw colored, slightly cloudy.

ⓑ Joint x-rays:

→ to establish baseline & evaluate joint damage.

ⓒ MRI:

→ detects erosions in the course of the disease earlier than x-rays.

* Diagnostic criteria :

مهمة

* 7 criteria must be met to diagnose RA appropriately :

① Morning joint stiffness lasting > 1hr.
② Arthritis (swelling) of 3 or more joints.
③ Arthritis of hand joints (PIP, MCP or wrist)
④ Symmetric joint involvement.
⑤ Presence of Rheumatoid nodules.
⑥ +ve Rheumatoid factor.
⑦ Radiographic changes in hand or wrist joint.

* A patient may be diagnosed ē RA if ≥4 of these are present.
criteria 1 → 4 must be present for at least 6 weeks
" 5 → 7 must be observed by a clinician.

* Criteria for complete clinical remission :

مهمة

دي حاجات اشوفها علشان اقول ان المريض ده خف (بعنيا عينياه و شفناه فى صفحة واحدة)هه

* A minimum of 5 of the following requirments must be fulfilled for at least 2 consecutive months in a RA pt :

① Morning stiffness not > 15 mins.
② No Fatigue.
③ No joint pain.
④ No joint tenderness or pain on motion (فرقت عن اللى قبلها...)
⑤ No soft tissue ~~sw~~ swelling in joints or tendon sheaths.
⑥ ESR (Erythrocyte sedimentation Rate) < 30 mm/hr (Female) & 20 mm/hr (male)

7 TREATMENT

خدوا بتاع ٥١ نفس عميق علشان دي
هنتكلم فيها لحد آخر المحاضرة ...

* The goals of treatment (the desired outcome):

1. ↓ or eliminate pain.
2. Protect articular structures.
3. Control systemic complications.
4. prevent loss of joint function.
5. Improve or maintain quality of life.

* Factors associated with poor outcomes: (يعني الحاجات دي هتلاقي فيه poor prognosis)

1. Early age of disease onset.
2. Elevated ESR.
3. ↑ titer of Rheumatoid factor.
4. Swelling of > 20 joints.
5. Presence of extraarticular manifestations.

* General approach to treatment:

- For all patients → Early & aggressive therapy → ↓ disease progression & prevent joint erosions.

* يعني ايه الـ aggressive therapy ؟؟

- Aggressive ttt: 1 or more DMARDs at effective doses.

- Delaying ttt will result in more destructive disease that is very difficult to delay or reverse to preserve joint function.

TREATMENT

I Non Pharmacologic

1. Education.
2. Emotional support
3. Occupational & physical therapy (Exercise)
4. Joint protection & energy conservation

II Pharmacologic treatment

1. DMARDs
2. BRMs
3. Glucocorticoids.
4. NSAIDs

I Non Pharmacologic Treatment

① Education:

of the pt about pharmacologic & non pharmacologic therap.

② Emotional support:

③ Occupational & physical therapy: (Exercise)

- Passive & strengthening exercise → as: cycling, walking & water exercise
- may help patient to: a) Preserve joint Fn
  b) extend joint range of motion.
  c) strengthen joints & muscles.

④ Joint protection & energy conservation:

by:

1. Articular rest
2. splinting of joints & special shoes

(ركبوا دعامة للصباع لو حصل swans neck deformation ← حاجة بتعدل الصباع شوية) ...

* In case of extensive joint erosions :

→ Surgery must be done .

II Pharmacologic Treatment

* **General notes :**

* It is essential to initiate aggressive therapy (1 or more DHARDs) for all pts within the 1st 3 months of diagnosis → to ↓ joint erosion.

* There are 2 approaches of ttt :

(1) Step down approach :

→ starting combination therapy initially & 1 or more agents are discontinued once the disease is controlled.

* يعني ابتدى ب combination واقلل بالتدريج مع تحسن الحالة ...

(2) Step up approach :

→ adding a 2nd or 3rd agent after an adequate trial of DHARD monotherapy.

* هنا هابتدى بواحد ولو مانفعش ازوّد بالتدريج ← step-up ...

* **RA medication classes :**

1. DHARDs
2. BRMs
3. Glucocorticoids .
4. NSAIDs

يلا ناخد واحد واحد كده بالتفصيل الممل .. الممل جداً ... يارب يا مهوّن ...

1 DMARDs

(Disease modifying Anti Rheumatic Drugs)

* Members:

1- Methotrexate. (MTX)
2- Hydroxychloroquine.
3- Salfasalazine (SSZ)
4- leflunomide. (LEF)
5- Gold salts.
6- D-penicillamine. (D-PEN)
7- Azathioprine (AZA)

* General introduction:

- DMARDs are the main choice of RA treatment.
- Initial choice of the agent depends on:
  - disease severity.
  - patient chch.
  - cost & experience ē the drug.

- Patients with aggressive disease → Use Methotrexate alone or in a combination therapy (1st line ttt)

- Patients with early or mild disease → monotherapy with Sulfasalazine or hydroxychloroquine

- AZA, DPEN & gold → less commonly used.

- Most of the DMARDs have slow onset of action (3-6 months)
  Except, SSZ, MTX & LEF → have onset (1-2 months).

* تعالوا نشوف كل member من ال class ده ههههه

1 Methotrexate (MTX).

① MoA:

- ↓ cytokine production.
- ↓ purine biosynthesis (DHF reductase inhibitor)
- stimulates release of adenosine

} → anti-inflammatory prop.

② Onset:

Rapid (2-3 weeks)

③ Concomitant Folic ā:

→ ↓ MTX toxicity (as it is folic ā antagonist)
→ dose of folic ā : 1mg/day

④ Toxicity: (SEs) مهمة

1. GIT: Nausea, Vomiting, diarrhea & stomatitis.
2. Hematologic: myelosuppression, leukopenia & thrombocytopenia.
3. Pulmonary: Pulmonary fibrosis & pneumonitis.
4. Hepatic: ↑ LFTs, fibrosis & cirrhosis (rare)

⑤ Drug Interactions:

- NSAIDs → ↑ MTX levels & toxicity.
- THP (Trimethoprim) → ↑ bone marrow suppression
- LEF (leflunamide) → ↑ liver damage.

⑥ Contraindications:

1- pregnancy & nursing
2- Chronic liver disease
3- Immunodeficiency
4- Pleural or Peritoneal effusion
5- Leukopenia
6- Thrombocytopenia.
7- Pre existing bld disorders
8- Crcl < 40 ml/min.

⑦ Monitoring:

1- CBC, S.Cr, LFTs:
at baseline then monthly for the 1st 6 months then every 2 months.

- LFTs (AST & ALT) → are measured periodically
- Discontinue ttt if LFTs > 3 times Upper limit Normal (ULN)

2- liver Biopsy:

- Before begining HTX → in pts with history of xss alcohol use, Hep. B or C, recurring elevation of AST

- Biopsies during HTX → in pts with sustained abnormal LFTs

⑧ Pharmacokinetics:

1- 70% Absorption.
2- 35-50% PPB
3- metabolized, excreted (80% unchanged)

[2] Leflunomide (LEF) Avara®

① MOA:

↓ pyrimidine synthesis → ∴ ↓ lymphocyte proliferation & modulation of inflammation.

② Onset:

Rapid onset (14 - 16 days) & long $t_{1/2}$ (2 weeks)

③ Toxicity:

1. liver toxicity ✓ 2. diarrhea
3. Rash 4. Alopecia
5. bone marrow suppression 6. Teratogenesis

④ Contraindications:

1. liver disease 2. Pregnancy (Category X)

⑤ Monitoring:

1. LFTs: AST, ALT → initially & periodically.
2. liver Biopsy: recommended if ALT remains for 2-3 times ULN & therapy continuation is required.

- If ALT remains > 3 times ULN despite dose reduction → ∴ Discontinuation

(N.B.):

Cholestyramine is recommended for women who require pregnancy bec. after discontinuation, the metabolite of LEF remains in body for 2 years

وطبعاً الـ metabolites دي قلنا انها تبع pregnancy Category X ← فلو عايزة تحمل في خلال السنتين
دول ← هديها Cholestyramine ....

3 Hydroxychloroquine (HCQ)
(Plaquenil® or Hyroquine®)

① MOA:

- mechanism is unclear but may be:
  - ↓ in lymphocyte proliferation.
  - Release of cytokines.
  - trapping of free radicals.

② Indication:

1st line in mild disease.

③ Onset:

Delayed (2-4 months)
if >6 months, no effect → ∴ Failure.

④ Toxicity: (SEs):

1. GIT toxicity: → nausea, vomiting → ∴ take with food.
2. Dermatologic toxicity: → Rash, skin pigmentation.
3. Neurologic toxicity: → headache, vertigo.
4. Ocular toxicity: * دى اهم واحدة هنا *

المشكلة اللى بتحصل هنا ان ال HCQ بيمسك ف ال melanin ويترسب ف اماكن فى ال retina او ال Cornea و ممكن يكون الترسيب ده له شكل مميز زى عين الثور ← "bull's eye" والشخص ده ممكن يعانى من مشاكل ف النظر ، ما بيستحملش الحاجات اللى بتلمع ، night blindness ....

- chch. of ocular toxicity: 1_ accomodation defects 2_ Corneal deposits
  3_ blurred vision 4_ night blindness.
  5_ Scotomas 6_ Bull's eye
  (spots in the field of vision)

- Risk of retinopathy: 1. Cumulative dose (>800 g)
  2_ age (>70 yrs)
  3_ Renal or hepatic disease (ć dose 6_6.5 mg/kg)

- These corneal deposits are: _ symptomatic, harmless & reversible.

* آخر حاجة بقى في ال HCQ هي ...

⑤ Monitoring:

1. Baseline color fundus photography:
(Not req. if <40 yrs or no family history)

2_ Ophthalmology:
- done after 6 months of therapy.
- then central field test after 6_12 months.
- Done more frequently: in renal patients or pt who is on HCQ therapy for >10 yrs.

4 Salfasalazine (SSZ)
(Salazopyrin®)

① MoA:

- It is a "Prodrug" → cleaved by normal flora in colon to → Sulfapyridine & 5-aminosalicylic a
  (resp. ↓ for antirheumatic prop.)

علشان كده لو اخدت معاه antibiotic ← هيحصل suppression لل normal flora ←
وبالتالي مش هيحصل activation لل SSZ وكأنك مش بتاخده ...
هتقولها تاني في ال Drug Interactions ..

- Mech. is unknown → may be suppression of B, T cells response.

② Onset:

1-2 months & full clinical response at 4 months.

③ DI:

- antibiotics (وقلنا فوق ليه)
- Iron.
- Warfarin (bec. it is displaced by salazopyrin → ∴ monitor INR)

④ Toxicity:

1. GIT: nausea, vomiting → ∴ start é low dose & go high.
2. Dermatologic:
   - rash
   - urticaria
   - alopecia
   - stomatitis.

3. leukopenia, thrombocytopenia
4. elevated hepatic enzymes.
5. Pt's skin & urine may turn a yellow-orange color é no clinical consequence.

⑤ Monitoring:

- CBC: - Baseline
  - then every 2-4 wks for the 1st 3 months.
  - then every 3 months.

---

* احنا كده فاضلنا الـ Gold والـ AZA والـ Penicillamine .. بس دول الدكتورة قالت انهم مبقوش بيستخدموا كتير اليومين دول علشان ليهم مشاكل كتير وعلشان كده قالتلنا اننا مش هناخد تفاصيلها .. هناخد بس الـ SEs بتاعتها....

$\boxed{5}$ Gold (Myocrisin®)

* Toxicity:

1. Vasomoter (nitroid reaction):
   - → nausea, weakness, flushing, tachycardia, syncope, may lead to MI & myocardial ischemia (Rare)
   - → appears with gold sodium Thiomalate.
   - → symptoms are mild & alleviated when the pt lie down.

2. skin eruptions, stomatitis, albuminuria.
3. Idiosyncratic thrombocytopenia & aplastic anemia.
4. Renal toxicity (é Aurothioglucose > thiomalate)

5- no ocular complications.

6- Colitis, pneumonitis, cholestatic hepatitis ...

* Monitoring:

1- CBC, proteinuria
2- Pts asked for pruritis, skin eruptions, stomatitis prior to administration of new doses.

* كفاية كده ... احنا كده اختصرنا جزء ال gold ...

6 Azathioprine (AZA)
(Immuran®)

* Indication: مهمة

→ Used for severe RA (when all other choices fail)

* Drug Interaction:

"Allopurinol" → ↓ metabolism & elimination of AZA
∴ Toxicity from AZA
∴ Reduce AZA dose by 75%

* Monitoring:

• CBC • LFTs • Renal function

7 Penicillamine (PEN)

- almost not used now.

* Toxicity:

1. Myelosuppression (mainly thrombocytopenia)
2. Autoimmune disease.
3. Renal toxicity.
4. Rash.
5. Stomatitis (inflammation in the mouth) → leads to:
6. Dysgeusia (change in taste)

- احنا كده تبقى الحمد لله خلصنا أول class من ال pharm. ttt ← اللي هو ال DMARDs .. واخدنا ال members اللي فيها بالتفصيل الممل ..
- فاضلنا بس حاجة صغيرة قبل ما نخش على تاني class ..

* Combination therapy:

(يعني أدي كذا دواء مع بعض في نفس الوقت)

- aim: to improve outcome, by using diff. drugs of diff. MOA & at the same time using lower doses.
- approaches: step up or step down approach.
- Examples:

(1) combination of MTX + SSZ + HCQ → were more effective than using only 1 or 2 of these therapies for 2 yrs.

(2) Corticosteroids + DMARDs → improve functional capacities

- ساعات بيستخدموا ال Corticosteroids لما بتظهر ال symptoms الصعبة بتاعت الDMARDs بنديها لفترة كده زي bridge علشان تقلل ال immune response وبعدين نكمل العلاج ...

* معلش ، فى حاجة بس عايزة اقولها قبل ما ندخل على الـ class اللى بعده ..

الدكتور قسمت الـ DMARDs على حسب كل واحد بيستخدم لأنهى مرحلة من المرض .. وكانت كالآتى ...

① **For mild disease:**

HCQ or SSZ

② **Moderate to severe:**

MTX or LEF

③ **Very severe:**

AZA (Immuran®)

* بس كده ، كانت معلومة والدكتورة قالتها وحسيتها مهمة ..

- يلا اقلبوا علشان ناخد الـ class اللى بعده .. اللى هو الـ BRMs (Biological Response Modifiers) ...

كن مطمئناً جداً جداً ...

ولا تفكر فى الامر كثيراً ...

بل دع الامر لمن بيده الامر ...

{2} Biologic Agents

* خلصنا الـ DMARDs .. اخر class ←

* **Def.:**
they are genetically engineered protein molecules that block proinflammatory cytokines.

* هنا انا هاحاول امنع الـ inflam. من الاول خالص ..

* They are used when all DMARDs fail.
* **Problems:** 1- Expensive
  2- Risk of infection (Risk of TB)
  3- Needs monitoring.
* **Contraindications:**
  1- TB
  2- CHF (for: Infliximab & Etanercept) → هنقولهم كمان شوية

* If they will be used → monitor Tuberculin test

* **Examples:**

* بصوا .. هم ٦ ← هنقسمهم على حسب كل واحد فيهم بيقفل انهي خطوة من الـ inflammatory cascade ..

1- act on TNF-α:
- Infliximab
- Etanercept
- Adalimumab.

2- act on IL-1:
- anakinra.

3- Bind to CD 80/86 to prevent the costimulation needed to fully activate T- lymphocytes:
- Abatacept.

4- deplete peripheral B-cells:
- Rituximab.

* الاسامى سلسة وبسيطة أوى ... مش كده ؟!!

- معلش ، ما احنا ياما حفظنا ← ما جاتش على كمان 6 اسامى
(افتكروا اسامى الـ m.o اللى كنا بنحفظها زى الـ ......)

1 Drugs acting on TNF-α

* استحملونى شوية .. هاقولكم الدنيا ماشية ازاى الاول علشان لما نكتب الادوية
تلاقوا الدنيا بسيطة ...

* الاولة احنا قلنا فى أول المحاضرة ان الـ TNF-α اللى هو Tumor necrosis factor-α
ده عبارة عن proinflammatory mediator ← ده هيخلى يحصل الـ inflammation
وكمان يعمل Localization للـ inflammation فى الـ joint علشان
بيزود طلوع الـ platelets وتعمل adhesion ← وده بيزود الـ infl. والـpain
فى المفاصل ...

- يبقى احنا لو عرفنا نتخلص من الـ TNF-α ← يبقى عرفنا نحل المشكلة ، صح ؟!
- هو ده اللى احنا هنعمله هنا .. بس ازاى ؟!
- عندنا طريقتين ....
- أول طريقة : (ركزوا .. هو الـ TNF-α ده بيمسك فى نوعين من الـ receptors ،
واحد اسمه P55 والتانى P75 .. الـ receptors دى فى شوية منها
بيلفوا soluble فى الـ serum أو الـ synovial fluid)

• فى الطريقة دى .. احنا هناخد حبة من الـ soluble receptors دول (وخلوا بالكم
ان احنا بناخد الـ receptor) .. ونمسكها على الـ Fc fragment من human IgG
(دى مجرد وسيلة اشيلها عليها) ..
• وبعدين بنعمل injection للتركيبة دى ..
• لما تدخل الجسم بقى ... الـ TNF-α اللى بيطلع ، هيروح يمسك فى الـ receptors
اللى انا حطيتها دى .. وكده هيعملها inactivation ومش هتعرف تمسك
فى الـ receptors اللى على الـ cell surface ، ومش هيحصل inflammation ..
• دى كده كانت أول طريقة ..
• الدواء اللى هناخده بيشتغل بالطريقة دى ← هو الـ "Etanercept" ...

- تاني طريقة : هنا هادي على طول Ab للـ TNFα ...

• وده يا إما بنجيبه ان احنا بنحقن الـ humanTNFα في الـ mice وناخد الـ Ab اللي بيطلع .. ونمسكه برده على human IgG1

• كده انا عندي جزء من الـ human وجزء من الـ mouse ، علشان كده بنسميه "Chimeric Ab" ..

• الدواء ده اسمه "Infliximab" .

• بس ده ممكن يحصل منه Rs antigenicity .. علشان فيه protein غريب ..

• علشان كده ، عملوا واحد تاني .. بس ده من الـ human لوحده ، يعني genetically engineered human IgG1 Ab ..

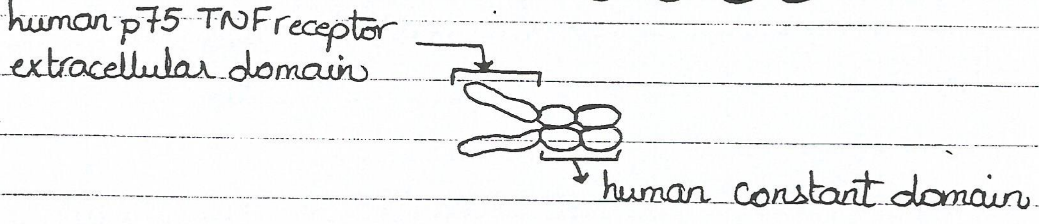
• وكده تبقى حلينا مشكلة الـ "Infliximab"

• الدواء ده بقى اسمه "Adalimumab"

- يارب تكونوا كده فهمتوا طريقة شغل كل دواء فيهم علشان نكتبهم دلوقتي واحنا فاهمين كويس ....

- يلا ناخد كل دواء فيهم ...

① Etanercept (Enbrel®)



* A Fusion protein consisting of two p75 - soluble TNF receptors linked to Fc fragment of human IgG.
* MOA :

It binds to TNF → making it biologically inactive & preventing interaction with cell surface TNF receptors
∴ No cell activation.

* **Indication:**

- Moderate to severe RA.
- Jeuvenile RA (JA).
- Psoriatic arthritis.

* **Dose:** 25 mg S.C. twice weekly.

* **ADRs:** (Adverse drug Rx)

1. Site reaction
2. URTI (Upper Resp. tract infection)
3. Headache
4. Rhinitis
5. Dizziness
6. pharyngitis.
7. Immunosuppression. } مهمين
8. TB or Fungal infections }

* **CI:**

1. CHF
2. MS (Multiple Sclerosis)
3. TB

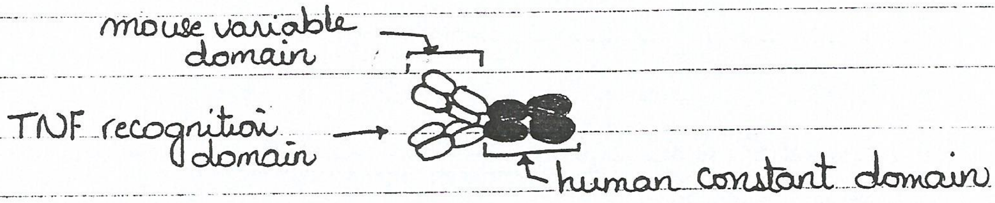
* **Monitoring:**
1. TB skin test.
2. Chest radiograph.

N.B:

clinical trials showed that Etanercept slows erosive disease progression > oral MTX therapy.

يعني هو احسن من الـ MTX بس مش بناكله غير في الآخر علشان مشاكله كتيره زي ما انتو شايفين فوق ...

② Infliximab (Remicade®)



- * It is a chimeric Ab (mouse & human IgG)
- * An anti TNF Ab is created by exposing mice to human TNF.
- * Binding portion of Ab fused to human constant region IgG1 → to ↓ antigenicity.

• بس لسة فيه antigenicity بسبب الجزء الباقي من الـ mouse ← احنا
بس قللناها شوية عن لو كانت كلها من الـ mouse ...

* MOA:

Ab when injected in humans → binds to TNF & prevents its interaction with TNF receptors.

* طب مش احنا قلنا ان ممكن يحصل Rx antigenicity يعني الجسم يعمل ضده Ab كأنه جسم غريب عليه ← طب لو ده حصل، يبقى الدواء ملوش لزمة ومش هيمسك في الـ TNF، صح ؟!

- راحوا حلوا المشكلة دي وبقوا بيدوا معاه MTX علشان يقلل المناعة شوية فالدواء يقدر يشتغل ...

N.B:

Abs can be formed against Infliximab → causing ↓ in the response of the agent.

∴ Give MTX ē it to ↓ formation of Abs

* Adverse drug Reactions:

- Acute Reaction (within 24 hrs):
  1. fever
  2. chills.
  3. pruritis
  4. Rash.
- This can be ↓ by: - slow infusion
  - giving acetaminophen.
  - giving antihistaminics or corticosteroids.
- There is a risk for TB or infection.

* Indication:

pts who don't respond to MTX

* Dose:

IV 3mg/kg at 0,2 & 6 weeks then every 8 weeks

* CI:

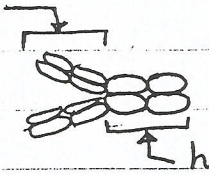
_TB

* Monitoring:

TB skin test.

زى اللى قبله فى كل حاجة ، الفرق
بس ان ده كله من ال human ..

③ Adalimumab


recombinant human variable domain.
human constant domain

* It is genetically engineered human IgG1 Ab to TNF
* Has no foreign protein components
  .. Less antigenic than Infliximab.

* ADRs:
  1. Local site injection reactions
  2. Risk of infection.
  3. Progression of HF

* CI:
  - TB
  - CHF.

* Monitoring:
  1. TB skin test
  2. Chest Radiograph.

* Dose: ↙ كفاية تعرف انه
  - self administered by premixed syringes or injection pens.
  - response rate is similar to other TNF inhibitors.

* احنا كده خلصنا أول class من الـ biological agents ودول اللى هم بيشتغلوا على الـ TNF ← واخدنا فيهم ٣ ادوية ...

* تعالوا نشوف دلوقتى تانى class وده اللى بيشتغل على IL-1 وهناخد فيه دواء واحد بس ← الـ Anakira

[2] Drugs acting on IL-1

Anakinara (IL1 RA)

- بريه نفهم الاول ...
- الـ IL-1 ده كان proinflammatory زى الـ TNF ..
- المفروض ان فى الطبيعى لما الجسم بيحس ان الـ IL-1 طلع كتير .. بيقوم يطلع ضده IL-1 receptor antagonist ← (IL1-RA) ← علشان يمسك فى الـ receptors بتاعت الـ IL-1 ويقفلها وكده يبقى قلل الـ effect بتاع الـ IL-1 ..
- ده اللى بيحصل فى الطبيعى، لكن فى الـ RA ← الـ balance ده بيبوظ ؛ فالـ IL-1 بيطلع كتير ومافيش حاجة بتوقفه ..
- لما الـ IL-1 بيزيد ← هيزود الـ inflammatory Rx ده غير انه بيخلى cytotoxins تطلع وتعمل damage للـ cartilage ..
- احنا بقى بنعالجه باننا نديله IL 1RA ده جاهز من بره علشان يقفل الـ receptors بتاعت الـ IL-1 ...
- فهمنا ؟! ← نكتب بقى ؟! ←

* IL-1 is imp. in RA pathogenesis.
* It (IL-1) → ① stimulates release of chemotactic factors & adhesion molecules → these promote migration of inflammatory leukocytes to tissues → ∴ Inflammation.

② It also causes release of factors kn to dilate bld vessels & direct cytokines that cause connective tissue damage (Cartil

* Anakinara :

- It is IL-1 receptor antagonist (IL-1 RA)
- It is naturally occuring antiinflammatory which binds to IL-1 receptors on target cells
∴ prevent interaction bet. IL-1 & the cell.

* naturally occuring ← علشان احنا قلنا انه بيطلع فى الناس الطبيعية علشان
يعاكس زيادة الـ IL-1 .
ـ ده غير ان احنا كمان علشان بنستخدمه فى العلاج ← بناخده من انسان طبيعى ..

* Indication:

→ for pts who fail anti-TNF therapy.

* يعنى احنا بنبدأ بالـ DMARDs ← لو فشلت ندى anti-TNF ← لو فشلت
نروح للـ IL-1 RA ...

* Dose :

short $t_{\frac{1}{2}}$ → ∴ dose should be given daily.

* Side effects :

1- Reaction site allergy
2- Neutropenia.
3- Infection.

but NO toxicity in HF. (Heart Failure)

* بجد بقى .. الدكتورة قالتلنا ان كل الـ Biological agents فيهم risk of TB
والـ anti-TNF عندهم زيادة كمان الـ progression of CHF ...
خلوا بالكم .. المعلومات دى مهمة علشان هى دى اللى ممكن نتسأل فيها ...

يلا نشوف الـ class اللى بعده .. هانت يا شباب ، انا عارفة انكم قرفتوا ...

3 Drugs that bind to CD80/CD86

Abatacept

لو رجعتوا للـ pathophysiology ← هتلاقوا ان احنا قلنا ان بيحصل كذا خطوة (مش قادرة اعيدهم تانى) .. المهم فى الآخر كان بيبقى فى interaction بين الـ APCs على receptors عليها اسمها CD80/CD86 ، بيمسك فى الـ receptors دى ← الـ T-cells ← وده اللى بيعمل الـ inflamm. reaction .. الـ Abatacept ده ← بيقفل الـ receptors اللى على الـ APCs اللى هم CD80/CD86 ← وبكده الـ T-cells مش هتلاقى حتة تمسك فيها وهنقفل كل الـ inf. Rx اللى بتحصل بعد كده ...

* It is a fusion protein made using the extracellular domain of human cytotoxic T lymphocyte antigen + a fragment of the Fc domain of human IgG modified to prevent complex fixation.

المهم نعرف ان كله من الـ human والـ Fc domain ده اللى عاطول بنمسك عليه ، والمرة دى هنمسك عليه الـ cytotoxic T-lymph. Ag ...

* **Abatacept:**

- Costimulation modulator approved for RA ttt.
- MOA:

It binds to CD80/CD86 receptors on APCs
∴ ↓ interaction bet. APCs & T-cells
∴ prevents T cells from activation to promote inf. process
∴ ↓ in cytokines, T-cell proliferation & other consequences of T-cell activation.

* **Indication:**

in pts with moderate to severe disease who fail to achieve an adequate response from 1 or more DMARDs.

* **SEs:**
1. Headache
2. Nasopharyngitis.
3. Dizziness
4. Cough.
5. Back pain
6. HTN
7. Dyspepsia
8. UTI
9. Rash.
10. Extremity pain
11. Reaction site allergy
12. Infection
(but no toxicity in H.F) } زى اللى فات ..

* آخر واحد بقى فى الـ Biological agents .. اللى هو الـ Rituximab .. ده
اللى بيقلل الـ B_cells ..

4 Acting on B lymphocytes

Rituximab

* ده chimeric ← فاكرين يعنى ايه ؟!
← يعنى جزء واخدينه من human وجزء من الـ mouse ...
مين اخدناه كان كده ؟! هاه ؟! هاه ؟!
← اقول انا كالعادة ← الـ Infliximab ..
حد افتكره ؟! ← براڤو على اللى عرفه ..

* هنا بقى .. الجزء اللى باخده من الـ mouse ، ده Ab لنوع من الـ protein موجود على الـ B_cells اسمه CD20 .. لما يمسك فى الـ B_cells هيعملها depletion وكده هتقلل الـ inf reaction ..

* Rituximab is a monoclonal chimeric antibody consisting mostly of human protein + the antigen binding region derived from a mouse antibody to CD20 protein found on the cell surface of mature B lymphocytes.

* MOA:

- Binding of Rituximab to B cells → results in nearly complete depletion of peripheral B cells
- B cells usually recover gradually over several monthes.

* Indication:

Used in pts who fail HTX or TNF inhibitors

. يعني لو ما نفعش معاه ال HTX ← شيله ال Rituximab ..
بس الاحسن انك لما اديله ال Rituximab ← اديله معاه ال HTX ← ال combination
دي بتدي response احسن ..

- HTX given concurrently in the usual dose → bec. combination gives better outcomes.

* SEs: (نفس ال SEs بتاعت اللى فات)

1- Headache
2- Nasopharyngitis
3- Dizziness
4- cough
5- Back pain
6- HTN
7- dyspepsia
8- UTI
9- Rash
10- Extremity pain.
11- Reaction site allergy.
12- Infection

وبما انك فيك جزء foreign protein ← يبقى في ال risk كبير فيه antigenicity Rxn

علشان كده بندي معاه حاجة immunosuppressant ← هنا بندي corticosteroid ..

N.B:

- Methylprednisolone should be given before Rituximab
  → to ↓ incidence & severity of infusion reactions
- also acetaminophen & antihistamines could be given for pts.
  علشان يعالجوا ال SEs ..

* كده الحمد لله خلصنا ال DMARDs بالتفصيل والـ Biological agents بالتفصيل هناخد دلوقتي ال corticosteroids وبعدين هناخد other therapies ممكن تستخدم .. بجد براڤو للناس اللي صمدت لحد كده وبأطمنكم ان الجزء اللي فاضل سهل ان شاء الله ...

3 Corticosteroids

* Used in RA for their antiinflammatory & immunosuppressive properties.

* MOA: (ميهمناش أوي)

- Interfere with binding of APCs to T lymphocytes.
- ↓ PG
- ↓ Leukotriene synthesis
- ↓ neutrophil & monocyte superoxide radical generation.
- Impair cell migration.
- Cause redistribution of monocytes, lymphocytes & Neutrophils
  ∴ ↓ inflammatory & immune responses.

(بره منهجنا)

* **PK:**
  - absorbed completely from GIT
  - Metabolized in liver
  - Excreted in urine
  - long $t_{1/2}$ → ∴ once-daily dose.

* **Toxicity:** (بره منهجناش)

1- HPA suppression
2- Cushing
3- Osteoporosis
4- Myopathy.
5- Gastritis
6- Hyperglycemia
7- HTN
8- Risk of infection.

* **Ways of administration:** * دى بقى مهمة جداً جداً *

- فاكنا اسلوب ممكن ندى بيه ال Corticosteroids ...

① Bridging therapy

* يعنى كوبرى oo باديها مع دواء تانى، لو الدواء ده هيحل مشاكل، ادى معاه Corticosteroids هتحل immunosuppression لحد ما الدواء الاصلى يدى ال effect بتاعه.

- يعنى هنا استخدمناه علشان تساعد دواء تانى، مش هو العلاج الاساسى oo

② Continous low doses.
③ short term high doses (flares)
④ High dose then taper off. (يعنى نقللها بالتدريج)
⑤ Intraarticular
(but dont give in the same joint > 2-3 times/year bec. it may cause joint atrophy)

N.B: * مهمة *

Give ē corticosteroids: 1- Ca & Vit D (for Osteoporosis)
2- Gastric protectⁿ by PPIs (for gastritis)

(4) Other Therapies

[1] Alkylating Cytotoxic agents:

- eg: Cyclophosphamide & Chlorambucil.
- used in ttt of:
  - Progressive RA unresponsive to other therapies
  - or - In case of life threating complications of RA (as Vasculitis)
- but have risk of serious toxicity (as: malignancy & infection)

[2] Minocycline:

- Useful as adjunctive agent in RA.
- Its successful use supports the suspicion that RA might have an infective etiology.

[3] Cyclospoine:

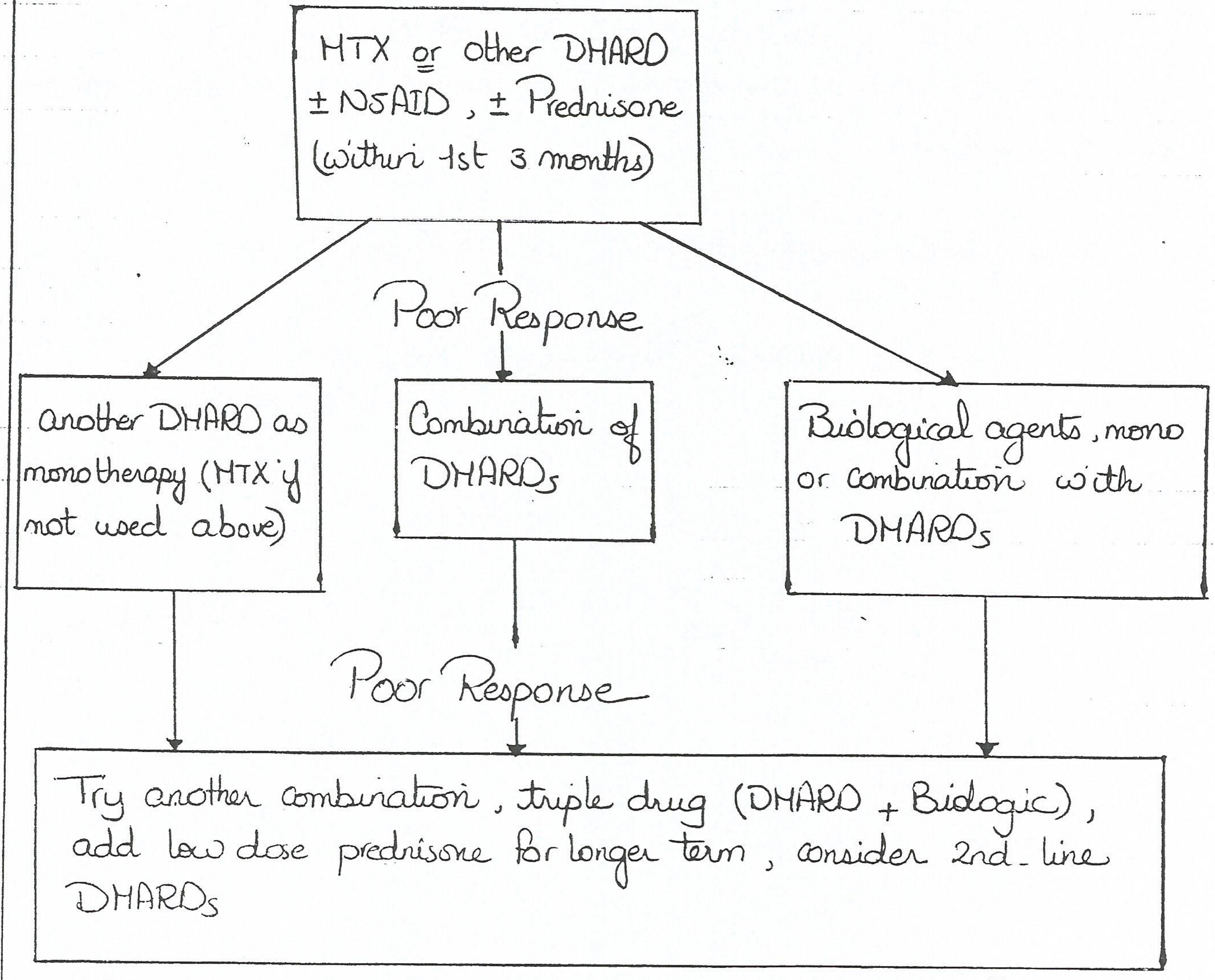
- Used either alone or in combination with MTX for refractory RA.
- have serious SEs: * dose related renal toxicity
  - * HTN
- Requires drug level monitoring
- Has many DI
- High cost

→ this's why it is only used for refractory RA.

4 Thalidomide:

- It is a TNF-α inhibitor that is effective in ttt of resistant RA
- Serious SEs:
  - * Teratogenesis.
  - * Peripheral neuropathy.

كده خلصنا الـ classes كلها وخلصنا الـ ttt ← فاضل بس Scheme لو
بتقول احنا مفروض بنمشي ازاي في العلاج ..
الرسمة دي الدكتورة ما قالتهاش بس موجودة في الـ slides ...


MTX or other DMARD ± NSAID, ± Prednisone (within 1st 3 months)
Poor Response
another DMARD as monotherapy (MTX if not used above)
Combination of DMARDs
Biological agents, mono or combination with DMARDs
Poor Response
Try another combination, triple drug (DMARD + Biologic), add low dose prednisone for longer term, consider 2nd-line DMARDs

* كده احنا خلصنا المحاضرة الجميلة دى ...

انا عارفة انكم تعبتم فيها أوى بس صدقونى انا كمان تعبت فيها أوى
وكانت متعبة جداً فى معلوماتها وعلشان احاول اضبطها بحيث تبقى
سهلة شوية بجد فى المذاكرة .. بجد ..

+ خلاص كده ، دى آخر مرة تشوفوا الخط ده ..
انا مش هاتكلم حاجة فى المحاضرة دى علشان انعس اليس دلوقتى
مش طايقة ..
بس سامحونى plzzz ...

* ربنا معاكم كلكم يا احلى اصحاب واحلى دفعة فى الدنيا كلها ..
لو احتجتم اى حاجة فى ايام الامتحان .. انا لسة تحت امركم وعنيّ ليكم ..
ما تتكسفوش ..

* يارب يكون معاكم ويوفقكم فى حياتكم .. وافتكرونا بالخير ...

صلولنا كتيــــر ....

Urs:

Dr/Koora

Dr/Kathy

Bye Bye